

ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE OU AGONISTE INVERSE DU RECEPTEUR H3 DE L'HISTAMINE AVEC UN ANTI-PSYCHOTIQUE OU UN ANTIDEPRESSEUR ET SON UTILISATION POUR PREPARER UN MEDICAMENT PREVENANT DES EFFETS INDESIRABLES DE MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

5

La présente invention a trait à un nouveau médicament constitué par une nouvelle association à usage antipsychotique ou plus généralement psychotrope.

Un certain nombre d'agents psychotropes administrés de manière chronique présentent l'inconvénient d'induire chez les malades une prise de poids exagérée qui constitue un effet extrêmement gênant.

10 Ceci est particulièrement vrai pour les antipsychotiques de deuxième génération, les agents les plus employés actuellement dans la schizophrénie (Blackburn G.L., *J. Clin. Psych.* 2000, 61, 36 ; Bobes J. et al., *Schizophrenia Res.* 2003, 62, 77) mais concerne aussi un certain nombre d'antidépresseurs et autres 15 agents psychotropes (Ackerman S. et Nolom L.J., *CNS Drugs* 1998, 9, 135).

C'est ainsi que le traitement continu par des agents antipsychotiques tels que l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine, la quiétiapine) ou antidépresseurs tels que la mirtazapine, l'amitriptyline ou la paroxétine induisent des prises de poids mensuelles de 1 à 2,5 kg et des prises de poids totales pouvant dépasser 20 4 kg (Bobes et al., 2003). Cet effet indésirable se produit jusqu'à près de 50 % des malades traités chez lesquels il se révèle extrêmement gênant, particulièrement chez les femmes. Il conduit souvent à réduire le bénéfice du traitement aux yeux du malade qui en réduit les doses ou même l'abandonne, ce qui amène à des rechutes de plus en plus difficiles à traiter. Par ailleurs, il est 25 établi que des prises de poids de cette amplitude sont de nature à augmenter significativement les risques de diabète de type 2, d'affections cardiovasculaires et de cancer. Plusieurs tentatives pour prévenir cet effet indésirable par l'association des antipsychotiques à des agents tels que la fluoxétine (Bustillo J.R. et al., *Neuropsychopharmacol.* 2003, 28, 527), la sibutramine (Heiman et al., *World 30 J. Biol. Psycho.* 2001, 2, 2515), l'amantadine (Baptista et al., *Pharmacopsychiatry* 1997, 30, 43) ou le tamoxifène (Baptista et al., *Pharmacopsychiatry* 1997, 57, 215) n'ont pas été suffisamment probantes pour être suivies d'application thérapeutique.

Le mécanisme de survenue de cet effet indésirable reste discuté, car la plupart des agents psychotropes interagissent avec plusieurs récepteurs cérébraux. On a notamment invoqué à cet égard le blocage des récepteurs 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, α -adrénergiques ou histaminergiques H₁.

5 La présente invention a pour objectif de remédier à ces inconvénients et de permettre des traitements antipsychotiques ou plus généralement psychotropes par des antipsychotiques neuroleptiques dits de seconde génération, en évitant ou en limitant la prise de poids liée au traitement et en prévenant ou retardant l'apparition de complications associées et notamment les risques de diabète de 10 type 2, d'affections cardiovasculaires et/ou de maladies néoplasiques.

Un autre objectif de l'invention est de fournir un tel moyen de traitement sensiblement exempt d'autres effets secondaires.

Un autre objectif encore de l'invention est, dans certains cas, d'améliorer l'efficacité du traitement antipsychotique.

15 La présente invention a pour objet un nouveau médicament comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, un anti-psychotique ou un antidépresseur (A), présentant seul un effet indésirable de prise de poids corporel ou de sédation et un antagoniste et/ou agoniste inverse (B) du récepteur H₃ de l'histamine, ledit antipsychotique ou antidépresseur étant présent dans le 20 médicament en une quantité thérapeutiquement efficace pour l'effet antipsychotique ou antidépresseur recherché, et ledit antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine étant présent en une quantité thérapeutiquement efficace pour assurer l'un au moins des trois effets suivants : suppression ou au moins limitation de l'effet indésirable de prise de poids, 25 suppression ou limitation de l'effet indésirable sur la vigilance, augmentation de l'effet pro-cognitif du traitement.

30 L'invention s'applique particulièrement aux antipsychotiques ou antidépresseurs et plus généralement agents psychotropes, présentant un effet indésirable de prise de poids corporel et/ou de sédation dû principalement à un effet antagoniste de l'histamine (H₁).

Comme antipsychotique ou antidépresseur (A) dans les médicaments selon l'invention, on préfère les agents antipsychotiques tel que l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine, la quiétiapine ou antidépresseurs tels que la mirtazapine

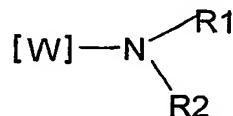
ou la paroxétine, l'amitryptiline, l'aripiprazole et la carbamazépine ; de préférence, l'olanzapine.

De préférence, les doses d'antipsychotique et/ou d'antidépresseur sont égales ou similaires à celles des médicaments antipsychotiques ou 5 antidépresseurs correspondants déjà utilisés.

Comme antagoniste/antagoniste inverse (B) de l'histamine sur le récepteur H₃, on peut notamment utiliser, conformément à la présente invention, un dérivé de l'imidazole, de nombreux dérivés ayant été décrits, par exemple dans les documents énumérés ci-après.

10 Cependant, de préférence, on utilisera un antagoniste ou un agoniste décrit dans la demande PCT/EP99/05744. Le contenu de cette demande, et, de sa phase nationale US SN09/622199, et demande divisionnaire 10/856,838 est ici incorporé par référence.

15 Ainsi, dans une forme de réalisation préférée, le composé (B) est un antagoniste ou un agoniste partiel ou inverse de l'histamine sur le récepteur H₃ présentant la formule (I)



(I)

dans laquelle

20 W est un résidu qui, lorsqu'il est fixé à un noyau imidazole en position 4 (5)-confère à une telle molécule une activité antagoniste ou agoniste inverse sur le récepteur H₃ de l'histamine, de tels résidus W étant abondamment décrits dans la littérature et notamment dans les différents documents énumérés ci-après,

25 R¹ et R², identiques ou différents, représentent chacun, indépendamment,

. un alkyle en C1-C6 ou un cycloalkyle,

ou pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés,

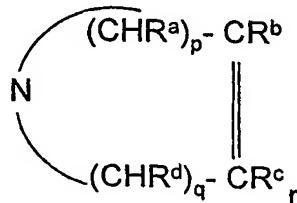
- un cycle azoté saturé

i)



avec m de 2 à 8 ou
un cycle azoté insaturé non-aromatique

ii)

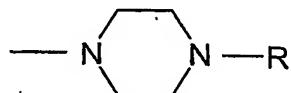


5 avec p et q indépendamment de 0 à 3 et r de 0 à 4, sous la condition que p et q ne soient pas simultanément 0 et que $2 \leq p+q+r \leq 8$,

R^{a-d} étant indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6, cycloalkyle ou carboalkoxy ou

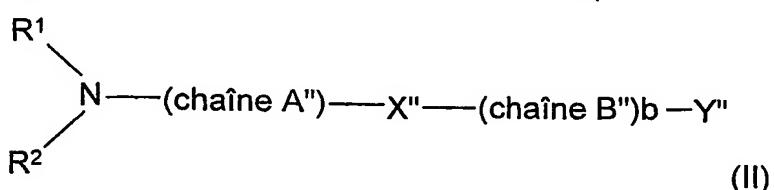
- un groupe morpholino ou

10 - un groupe piperazino N-substitué



R étant un groupe alkyle en C1-C6, cycloalkyle, carboalkoxy, aryle, arylalkyle, alcanoyle ou un groupe aroyle ;

15 Parmi ces composés, on préfère ceux répondant à la formule générale



dans laquelle :

- i) R¹ et R² sont tels que définis dans la formule (I)
- ii) la chaîne A'' est choisie parmi les chaînes hydrocarbonées saturées ou insaturées, linéaires ou ramifiées, contenant 1 à 6 atomes de carbone, la chaîne hydrocarbonée saturée pouvant éventuellement être interrompue par un hétéroatome qui peut être un atome de soufre,
- iii) X'' est choisi parmi les atomes d'oxygène et de soufre -NH-, -NHCO-, -N(alkyle)CO-, -NHCONH, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(alkyle)-, -OCON(alcène), -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(alkyle)-, -SO-,

-CO-, -CHOH-, -N(alkyle saturé ou insaturé), -S-C(=NY")—N-Y"- avec Y" identique ou différent et -NR" C(=NR")-NR", où R" et R'" désignent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6 et R'" désigne un atome d'hydrogène ou un autre groupe électronégatif puissant qui peut être choisi parmi un groupe cyano ou COY1", Y1" désignant un groupe alkoxy ;

5 iv) La chaîne B" est choisie parmi un groupe aryle, arylalkyle, arylalcanoyle ; une chaîne alkylène linéaire -(CH₂)_n-, n étant de 1 à 5, ou une chaîne alkylène ramifiée contenant 2 à 8 atomes de carbone, la chaîne alkylène étant éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de 10 soufre ; et un groupe -(CH₂)_n-O- ou -(CH₂)_n-S- dans lequel n est égal à 1 ou 2 ; et

15 v) Y" est choisi dans un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone ; un cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ; un groupe bicycloalkyle ; un groupe cycloalkényle ; un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe phényle ; un radical hétérocyclique à 5- ou 6 éléments contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre, le radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ; et un radical bicyclique résultant de la fusion d'un noyau benzénique à un hétérocycle tel que défini ci-dessus ;

Ou dans laquelle

20 ii') la chaîne A" est choisie dans un groupe alkylène linéaire, ramifié saturé ou insaturé -(CH₂)_n- dans lequel n est un entier de 1 à 8 ; un groupe alkénylène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et un groupe alkynylène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;

25 iii') le groupe X" est choisi parmi -OCONH-, OCON(alkyle)-, -OCON(alcène)-, -OCO-, -OCOSNH-, -CH₂-, -O-, -OCH₂CO-, -S-, -CO-, -CS-, une amine ou un alkyle saturé ou insaturé ;

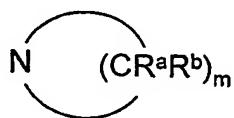
30 iv') la chaîne B" est choisie parmi les alkylènes, linéaires, ramifiés, saturés ou insaturés comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et -(CH₂)_n(hétéroatome)- où l'hétéroatome est, de préférence, un atome d'oxygène ou de soufre ; n étant un entier de 1 à 5 ; et

v') le groupe Y" représente un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis

parmi les atomes d'halogène, OCF_3 , CHO , CF_3 , $\text{SO}_2\text{N(alkyle)}_2$ tel que $\text{SO}_2\text{N(CH}_3)_2$, NO_2 , S(aryle) , $\text{SCH}_2(\text{phényle})$, un alcène linéaire ou ramifié, un alcyne linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkyle silyle, -O(alkyle)-, -O(aryle), -CH₂CN, une cétone, un aldhéyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle en C₁-C₆, -CH=CH-CHO, -C(alkyle)=N-OH, -C(alkyle)=N-O(alkyle) et d'autres dérivés cétoniques, -CH=NOH, -CH=NO(alkyle) et d'autres dérivés aldéhydes, -C(alkyle)=NH-CONH₂, et O-phényle ou le groupe -OCH₂(phényle), -C(cycloalkyle)=NOH, -C(cycloalkyl)=N-O(alkyle) ; un hétérocycle éventuellement substitué, un cycloalkyle ; un groupe bicyclique et de préférence un groupe norbornyle ; un noyau phényle fusionné à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou à un hétérocycle présentant une fonction cétonique ; un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et notamment 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire ou ramifié mono ou polysubstitué par des groupes phényles qui sont non substitués ou mono ou polysubstitués ; une phénylalkyle cétone dans laquelle le groupe alkyle est linéaire ou ramifié ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non substituée ; un phényle alcool substitué ou non substitué, linéaire, ramifié ou cyclique ; un alcène linéaire ou ramifié ; un groupe pipéridyle ; un groupe phényle cycloalkyle ; un groupe polycyclique, notamment un groupe fluorényle, un groupe naphtyle ou polyhydronaphtyle ou un groupe indanyle ; un groupe phénol ; une cétone ou un dérivé cétonique ; un groupe diphényle, un groupe phénoxyphényle ; un groupe benzyloxyphényle, -CN, -alkyle, -aryle, -alkyleCOAlkyle, -COOAlkyle, -COalkyle, -COaryle, -COaralkyle, -COcycloalkyle, -OH, -alkyle(OH), -alkyle(Oalkyle), -NHCOAlkyle, -NH₂.

De préférence, dans la formule (I) ou (II), R₁ et R₂ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, forment un cycle azoté saturé.

i)



avec m de 2 à 8 , de préférence 5 ; et R^{a-b} représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6 , de préférence un atome d'hydrogène;

5 De préférence, dans la formule (II), la chaîne A" est choisie parmi les chaînes hydrocarbonées saturées ou insaturées, linéaires ou ramifiées, contenant 1 à 6 atomes de carbone , de préférence, les chaînes alkyles en C1-C6;

De préférence, dans la formule (II), X" est -O- ;

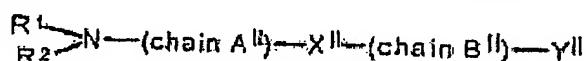
10 De préférence, dans la formule (II), B" est choisi parmi un groupe aryle, une chaîne alkylène linéaire -(CH₂)_n-, n étant de 1 à 5, ou une chaîne alkylène ramifiée contenant 2 à 8 atomes de carbone, la chaîne alkylène étant éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; de préférence une chaîne alkylène linéaire -(CH₂)_n-, n étant de 1 à 5 ;

15 De préférence dans la formule générale (II), Y" représente un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, OCF₃, -CN, -alkyle, -aryle, -alkyleCOAlkyle, -COOAlkyle, -COalkyle, -COaryle, -COaralkyle, -COcycloalkyle, -OH, -alkyle(OH), -alkyle(Oalkyle), -Oaryle, -NHCOAlkyle, -Oalkyle, -C(alkyle)=N-OH , -C(alkyle)=N-O(alkyle), -NO₂, -NH₂, CHO, CF₃, SO₂N(alkyle)₂ tel que SO₂N(CH₃)₂,

20 ou un noyau phényle fusionné à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle, ledit noyau fusionné pouvant être éventuellement substitué par les substituants précités ; de préférence, Y" représente une groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène.

25

Parmi les composés de formule (II), on préfère ceux de formule (IIa)

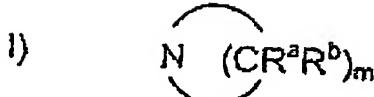


(IIa)

dans laquelle:

R¹ et R² , identiques ou différents, représente chacun indépendamment

30 • un cycle azoté saturé



avec m compris entre 2 to 8,

R^{a-b} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et

5 ii) la chaîne A^{II} est choisie parmi un groupe alkylelinéaire $-(CH_2)_{nII}-$ pour lequel n_{II} est 3 ;

 iii) le groupe X'' est $-O-$;

 iv) la chaîne B^{II} est un groupe alkyle linéaire comprenant 3 atomes de carbone; et

10 v) le group Y^{II} représente un groupe phényle, non-substitué ou mono- ou polysubstitué avec un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, OCF_3 , CHO , CF_3 , $SO_2N(alkyl)_2$ tel que $SO_2N(CH_3)_2$, NO_2 , $S(aryl)$, $SCH_2(phenyl)$, -alkyleCOAlkyle, -COOAlkyle, -COalkyle, -COaryle, -COaralkyle, -OCycloalkyle, -alkyle(OH), -alkyle(Oalkyle), -Oaryle, -NHCOAlkyle, -Oalkyle, -C(alkyle)=N-OH, -C(alkyle)=N-O(alkyle), -NO₂, -NH₂, un alkène linéaire ou ramifié, un alkyne linéaire ou ramifié éventuellement substitué avec un radical trialkylsilyle, -O(alkyl), -O(aryl), -CH₂CN, une cétone, un aldéhyde, une sulphone, un acétal, un alcool, un alkyl en C1-C4, -CH=CH-CHO, -C(alkyl)=N-OH, -C(alkyl)=N-O(alkyl) et autres dérivés cétoniques, -CH=NOH, -CH=NO(alkyl), et autres dérivés aldéhydes, -C(alkyl)=NH-NH-CONH₂, O-phényl or -OCH₂(phényl), -C(cycloalkyl)=NOH, -C(cycloalkyl)=N-O(alkyl).

De préférence dans la formule (IIa), m est égal à 4 or 5.

25 De préférence dans la formule (IIa), $-NR^1R^2$ est choisi parmi le groupe pipéridyle ou pyrrolidinyle.

De préférence dans la formule (IIa), R^a est une atome d'hydrogène.

De préférence dans la formule (IIa), le cycle azoté saturé est mono- ou di-substitué.

30 De préférence dans la formule (IIa), le cycle azoté saturé est mono-substitué avec un groupe alkyle, de préférence méthyle.

De préférence, dans la formule (IIa), le(s)dit(s) substituant(s) est(sont) en position beta par rapport à l'atome d'azote.

De préférence, dans la formule (IIa), Y^{II} représente un groupe phényle au moins monosubstitué par un groupe cétonique pouvant inclure une cétone à chaîne aliphatique en C1-C8 et éventuellement substitué par un groupe hydroxyle, un groupe cycloalkylcétone, arylalkylcétone ou arylalkenylcétone, dans lequel le groupe aryle est éventuellement substitué, ou un groupe hétéroarylcétone.

De préférence dans la formule (IIa), Y^{II} est un phényle au moins mono-substitué par -CHO, une cétone, un aldéhyde, -CH=CH-CHO, -C(alkyl)=N-OH, -C(alkyl)=N-O(alkyl) et autres dérivés cétoniques, -CH=N-OH, -CH=NO(alkyl) et autres dérivés aldéhyde, -C(cycloalkyl)=NOH, -C(cycloalkyl)=N-O(alkyl).

De préférence, le composé de formule (IIa) est choisi parmi :

- 3-Phenylpropyl 3-piperidinopropyl ether
- 3-(4-Chlorophenyl)propyl 3-piperidinopropyl ether
- 3-Phenylpropyl 3-(4-methylpiperidino)propyl ether
- 3-Phenylpropyl 3-(3,5-cis-dimethylpiperidino)propyl ether
- 3-Phenylpropyl 3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propyl ether
- 3-Phenylpropyl 3-(3-methylpiperidino)propyl ether
- 3-Phenylpropyl 3-pyrrolidinopropyl ether
- 3-(4-Chlorophenyl)propyl 3-(4-methylpiperidino)propyl ether
- 3-(4-Chlorophenyl) propyl 3-(3,5-cis-dimethyl piperidino)propyl ether
- 3-(4-Chlorophenyl) propyl 3-(3,5-trans-dimethyl piperidino)propyl ether.

25

De façon encore plus préférentielle, le composé de formule (IIa) est le 3-(4-chlorophenyl)propyl-3-piperidinopropylether, ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, hydrates, ou sels hydratés, ou les structures cristallines polymorphiques de ces composés ou leurs isomères optiques, racémates, diastéréoisomères ou énantiomères.

30

De préférence, les composés de formule (IIa) se présentent sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables et lesdits sels sont choisis parmi le chlorhydrate, le bromhydrate, l'hydrogènomaléate ou l'hydrogènooxalate.

Les formules et définitions de composés selon l'invention indiquées ci-dessus couvrent les composés sous forme libre ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, hydrates, ou sels hydratés, ou les structures cristallines polymorphiques de ces composés ou leurs isomères optiques, 5 racémates, diastéréoisomères ou énantiomères.

Plus précisément, les composés peuvent être également présent sous forme de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou sels hydratés ou structures cristallines polymorphiques ou leurs isomères optiques, racémates, 10 diastéréoisomères ou énantiomères, ayant la fonction d'un ligand antagoniste sur les récepteurs de l'histamine H₃.

Les sels préférés incluent le chlorhydrate, le bromohydrate, l'hydrogénomaléate ou l'hydrogénooxalate.

15 Un composé particulièrement préféré est le composé identifié BF2649, à savoir le 3-(4-chlorophényl)propyl-3-pipéridinopropyl éther, également dénommé 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine.

D'autres antagonistes du récepteur H₃ ainsi que des agonistes inverses sont décrits dans les documents suivants EP 197 840, EP 494 010, WO93/14070, 20 WO96/29315, US 6,248,765, WO92/15567, WO93/20061, WO93/20062, WO95/11894, US 5,486,526, WO93/12107, WO93/12108, WO95/14007, WO95/06037, WO97/29092, EP 680960, WO96/38141, WO96/38142, WO96/40126, Plazzi et al., *Eur. J. Med. Chem.* 1995, 30, 881, Clitherow et al., 25 *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 6(7), 883-838 (1996), Wolin et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* ; 8, 2157 (1998), ainsi que WO 03/11856 A1 20030213 ; WO 03/24928 A2 20030327 ; WO 03/24929 A1 20030327 ; WO 02/79168 A1 20021010 ; WO 02/24695 A2 20020328 ; WO 02/12224 A2 20020214 ; WO 02/32893 A2 20020425 ; WO 02/12190 A2 20020214 ; US 2002183309 A1 20021205 ; WO 02/76925 A2 20021003 ; WO 02/12214 A2 20020214 ; WO 02/13821 A1 20020221 ; US 2002111340 A1 20020815 ; WO 02/06223 A1 30 20020124 ; WO 01/81317 A1 20012201 ; WO 01/74810 A2 20011011 ; WO 01/74813 A2 20011011 ; WO 01/68652 A1 20010920 ; WO 01/68651 A1 20010920 ; WO 01/74815 A2 20011011 ; WO 01/74814 A1 20011011 ; WO 01/66534 A2 20010913 ; US 6166060 20001226 ; US 6100279

20000808 ;US 6034251 A 20000307 ; EP 978512 A1 20000209 ; WO 00/06254 A2 20000210 ;WO 00/42023 A1 20000720 ; WO 00/53596 A2 20000914 ; WO 00/23438 A1 20000427 ; WO 00/06552 A1 20000210 ; WO 00/64884 A1 20001102 ; WO 00/63208 A1 20001026 ; US 5932596 A 5 19990803 ; WO 99/05114 A2 19990204 ; US 6008240 A 19991228 ; WO 99/24421 A1 19990520 ; WO 99/42458 A1 19990826 ; WO 99/05141 A1 19990204 ; US 5990317 A 19991123; WO 99/05115 A1 19990204 ; US 5869479 A 19990209 ; US 5837718 A 19981117 ; US 5639775 A 19970617 ; WO 97/29092 A1 19970814 ; US 5463074 A 19951031 ; WO 94/17058 A1 10 19940804 ; WO 93/12093 A1 19930624 ; US 5217986 A 19930608 ; WO 91/17146 A1 19911114.

Comme composés individuels, on peut citer :

15 1-(5-phenoxyethyl)-piperidine
1-(5-phenoxyethyl)-pyrrolidine
N-methyl-N-(5-phenoxyethyl)-ethylamine
1-(5-phenoxyethyl)-morpholine
N-(5-phenoxyethyl)-hexamethyleneimine
N-ethyl-N-(5-phenoxyethyl)-propylamine
1-(5-phenoxyethyl)-2-methyl-piperidine
20 1-(5-phenoxyethyl)-4-propyl-piperidine
1-(5-phenoxyethyl)-4-methyl-piperidine
1-(5-phenoxyethyl)-3-methyl-piperidine
1-acetyl-4-(5-phenoxyethyl)-piperazine
1-(5-phenoxyethyl)-3,5-trans-dimethyl-piperidine
25 1-(5-phenoxyethyl)-3,5-cis-dimethyl-piperidine
1-(5-phenoxyethyl)-2,6-cis-dimethyl-piperidine
4-carboethoxy-1-(5-phenoxyethyl)-piperidine
3-carboethoxy-1-(5-phenoxyethyl)-piperidine
1-[3-(4-cyclopropylcarbonylphenoxy) propyl]-piperidine
30 1-[3-(4-acetylphenoxy)-2-R-methylpropyl] piperidine
1-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-4-methylpiperidine
1-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-3-methylpiperidine
1-[3-(4-acetylphenoxy)-2-S-methylpropyl] piperidine

1-[3-[4-(3-oxobutyl)phenoxy] propyl]piperidine
1-[3-(4-cyano-3-fluorophenoxy)propyl] piperidine
1-[3-(4-nitrophenoxy)propyl]-3-methylpiperidine
1-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-2-methylpiperidine
5 1-[3-(4-nitrophenoxy)propyl]-2-methylpiperidine
1-[3-(4-nitrophenoxy)propyl]-4-methylpiperidine
1-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-2,6-dimethylpiperidine
1-[3-(4-propionylphenoxy)propyl]-3-methylpiperidine
1-[3-(4-cyclobutylcarbonylphenoxy)propyl] piperidine
10 1-[3-(4-cyclopentylcarbonylphenoxy) propyl]piperidine
1-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-cis-2-methyl-5-ethylpiperidine
1-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-trans-2-methyl-5-ethylpiperidine
1-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-cis-3,5-dimethylpiperidine
1-[3-(4-propionylphenoxy)propyl]-4-methylpiperidine
15 1-[3-(4-propionylphenoxy)propyl]-2-methylpiperidine
1-[3-[4-(1-hydroxypropyl)phenoxy]propyl]-3-methylpiperidine
1-[3-[4-(1-hydroxypropyl)phenoxy]propyl]-4-methylpiperidine
1-[3-(4-propionylphenoxy)propyl]-2-methylpiperidine
1-[3-(4-propionylphenoxy)propyl]-4-methylpiperidine methoxime
20 1-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-trans-3,5-dimethylpiperidine
1-[3-(4-cyclopropylcarbonylphenoxy) propyl] -trans-3,5-dimethyl piperidine
1-[3-(4-cyclopropylcarbonylphenoxy) propyl] -cis-3,5-dimethyl piperidine
1-[3-(4-carbomethoxyphenoxy)propyl] piperidine
1-[3-(4-propenylphenoxy)propyl]-2-methyl piperidine
25 1-[3-(4-propionylphenoxy)propyl]-2-methylpiperidine
1-[3-[4-(1-ethoxypropyl)phenoxy]propyl]-2-methyl piperidine
1-[3-(4-propionylphenoxy)propyl]-4-methylpiperidine
1-[3-(4-bromophenoxy)propyl]piperidine
1-[3-(4-nitrophenoxy)propyl]piperidine
30 1-[3-(4-N,N-dimethylsulfonamidophenoxy) propyl]piperidine
1-[3-(4-isopropylphenoxy)propyl]piperidine
1-[3-(4-sec-butylphenoxy)propyl]piperidine
1-[3-(4-propylphenoxy)propyl]piperidine

1-[3-(4-ethylphenoxy)propyl]piperidine
1-(5-phenoxypentyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine
1-[5-(4-nitrophenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(4-chlorophenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
5 1-[5-(4-methoxyphenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(4-methylphenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(4-cyanophenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(2-naphthyloxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(1-naphthyloxy)-pentyl]-pyrrolidine
10 1-[5-(3-chlorophenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(4-phenylphenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthyl)-oxy]-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(3-phenylphenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-(5-phenoxypentyl)-2,5-dihydropyrrole
15 1-[5-[1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthyl)-oxy]-pentyl]-pyrrolidine
1-(4-phenoxybutyl)-pyrrolidine
1-(6-phenoxyhexyl)-pyrrolidine
1-(5-phenylthiopentyl)-pyrrolidine
1-(4-phenylthiobutyl)-pyrrolidine
20 1-(3-phenoxypropyl)-pyrrolidine
1-[5-(3-nitrophenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(4-fluorophenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(4-nitrophenoxy)-pentyl]-3-methyl-piperidine
1-[5-(4-acetylphenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
25 1-[5-(4-aminophenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(3-cyanophenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
N-[3-(4-nitrophenoxy)-propyl]-diethylamine
N-[3-(4-cyanophenoxy)-propyl]-diethylamine
1-[5-(4-benzoylphenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
30 1-[5-[4-(phenylacetyl)-phenoxy]-pentyl]-pyrrolidine
N-[3-(4-acetylphenoxy)-propyl]-diethylamine
1-[5-(4-acetamidophenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(4-phenoxyphenoxy)-pentyl]-pyrrolidine

1-[5-(4-N-benzamidophenoxy)-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-[4-(1-hydroxyethyl)-phenoxy]-pentyl]-pyrrolidine
1-[5-(4-cyanophenoxy)-pentyl]-diethylamine
1-[5-(4-cyanophenoxy)-pentyl]-piperidine
5 N-[5-(4-cyanophenoxy)-pentyl]-dimethylamine
N-[2-(4-cyanophenoxy)-ethyl]-diethylamine
N-[3-(4-cyanophenoxy)-propyl]-dimethylamine
N-[4-(4-cyanophenoxy)-butyl]-diethylamine
N-[5-(4-cyanophenoxy)-pentyl]-dipropylamine
0 1-[3-(4-cyanophenoxy)-propyl]-pyrrolidine
1-[3-(4-cyanophenoxy)-propyl]-piperidine
N-[3-(4-cyanophenoxy)-propyl]-hexamethyleneimine
N-[6-(4-cyanophenoxy)-hexyl]-diethylamine
N-[3-(4-cyanophenoxy)-propyl]-dipropylamine
5 N-3-[4-(1-hydroxyethyl)-phenoxy]-propyl-diethylamine
4-(3-diethylaminopropoxy)-acetophenone-oxime
1-[3-(4-acetylphenoxy)-propyl]-piperidine
1-[3-(4-acetylphenoxy)-propyl]-3-methyl-piperidine
1-[3-(4-acetylphenoxy)-propyl]-3,5-trans-dimethyl-piperidine
10 1-[3-(4-acetylphenoxy)-propyl]-4-methyl-piperidine
1-[3-(4-propionylphenoxy)-propyl]-piperidine
1-[3-(4-acetylphenoxy)-propyl]-3,5-cis-dimethyl-piperidine
1-[3-(4-formylphenoxy)-propyl]-piperidine
1-[3-(4-isobutyrylphenoxy)-propyl]-piperidine
.5 N-[3-(4-propionylphenoxy)-propyl]-diethylamine
1-[3-(4-butyrylphenoxy)-propyl]-piperidine
1-[3-(4-acetylphenoxy)-propyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine
α-(4-Acetylphenoxy)-α'-(4-methylpiperidino)p-xylool
α-(4-Acetylphenoxy)-α'-(3,5-cis-dimethylpiperidino)p-xylool
0 α-(4-Acetylphenoxy)-α'-(3,5-trans-dimethylpiperidino)p-xylool
α-(4-Acetylphenoxy)-α'-(2-methylpyrrolidino)p-xylool
α-(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)-α'-(piperidino)p-xylool
α-(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)-α'-(4-methylpiperidino)p-xylool

α -(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)- α' -pyrrolidino-p-xylol
3-Phenylpropyl 3-(4-methylpiperidino)propyl ether
3-Phenylpropyl 3-(3,5-*cis*-dimethylpiperidino)propyl ether
3-Phenylpropyl 3-(3,5-*trans*-dimethylpiperidino)propyl ether
5 3-Phenylpropyl 3-(3-methylpiperidino)propyl ether
3-Phenylpropyl 3-pyrrolidinopropyl ether
3-(4-Chlorophenyl)propyl 3-(4-methylpiperidino)propyl ether
3-(4-Chlorophenyl)propyl 3-(3,5-*cis*-dimethylpiperidino)propyl ether
3-(4-Chlorophenyl)propyl 3-(3,5-*trans*-dimethylpiperidino)propyl ether
10 4-(6-Piperidinohexylamino)quinoline
2-Methyl 4-(3-piperidinopropylamino)quinoline
2-Methyl 4-(6-piperidinohexylamino)quinoline
7-Chloro-4-(3-piperidinopropylamino)quinoline
7-Chloro-4-(4-piperidinobutylamino)quinoline
15 7-Chloro-4-(8-piperidinoctylamino)quinoline
7-Chloro-4-(10-piperidinodecylamino)quinoline
7-Chloro-4-(12-piperidinododecylamino)quinoline
7-Chloro-4-(4-(3-piperidinopropoxy)phenylamino)quinoline
7-Chloro-4-(2-(4-(3-piperidinopropoxy)phenyl)ethylamino)quinoline
20 4-(6-Piperidinohexanoyl)phenyl 3-piperidinopropyl ether
5-Nitro-2-(5-piperidinopentylamino)pyridine
3-Nitro-2-(6-piperidinopentylamino)pyridine
5-Amino-2-(6-piperidinopentylamino)pyridine
2-(6-Piperidinohexylamino)quinoline
25 N-(4-Chlorobenzyl)-N'-cyclohexyl-3-piperidinopropyl isothiourea
2-(6-Piperidinohexylamino)benzothiazole
10-Piperidinodecylamine
3-Phenylpropyl 3-(*N,N*-diethylamino)propyl ether
N-(3-(*N,N*-Diethylamino)propyl)N'-phenylurea
30 N-Cyclohexylmethyl-N'-(3-piperidinopropyl)guanidine
N-(4-Bromobenzyl)-N'-(4-piperidinobutyl)sulphamide
3-Chloro-N-(4-piperidinobutyl)-N-methyl-benzene sulphonamide
N-(4-Chlorobenzyl)-2-(4-piperidinomethyl) phenyl) ethan amidine

1-(5-Cyclohexylpentanoyl)-1,4-bipiperidine
cis-1-(6-Cyclohexyl-3-hexen-1-yl)piperidine
trans-1-(6-Cyclohexyl-3-hexen-1-yl)piperidine
1-(2-(5,5-Dimethyl-1-hexin-1-yl)cyclopropyl)piperidine
5 3,3-Dimethylbutyl 3-piperidinopropyl ether
3-Phenylpropyl 3-piperidinopropyl ether
3-(4-Chlorophenyl)propyl 3-piperidinopropyl ether
2-Benzothiazolyl 3-piperidinopropyl ether
3-Phenylpropyl 3-(4-methylpiperidino)propyl ether
10 3-Phenylpropyl 3-(3,5-cis-dimethylpiperidino)propyl ether
3-Phenylpropyl 3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propyl ether
3-Phenylpropyl 3-(3-methylpiperidino)propyl ether
3-Phenylpropyl 3-pyrrolidinopropyl ether
3-(4-Chlorophenyl)propyl 3-(4-methylpiperidino)propyl ether
15 3-(4-Chloro phenyl) propyl 3-(3,5-cis-dimethyl piperidino) propyl ether
3-(4-Chloro phenyl) propyl 3-(3,5-trans-dimethyl piperidino) propyl ether
3-Phenylpropyl 3-(N,N-diethylamino)propyl ether
N-Phenyl-3-piperidinopropyl carbamate
N-Pentyl-3-piperidinopropyl carbamate
20 (S)-(+)-N-[2-(3,3-Dimethyl)butyl]-3-piperidinopropyl carbamate
3-Cyclopentyl-N-(3-(1-pyrrolidinyl)propyl)propanamide
N-Cyclohexyl-N'-(1-pyrrolidinyl-3-propyl)urea
2-((2-Piperidinoethyl)amino)benzothiazole
5-Piperidinopentylamine
25 2-Nitro-5-(6-piperidinohexyl)pyridine
3-Nitro-2-(6-piperidinohexylamino)pyridine
2-(6-Piperidinohexylamino)pyrimidine
N-(6-Phenylhexyl)piperidine
N-(3-(N,N-Diethylamino)propyl)N'-phenylurea
30 N-Cyclohexylmethyl-N'-(3-piperidinopropyl)guanidine
3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl 3-piperidinopropyl ether
3-(4-Fluorophenyl)propyl 3-pyrrolidinopropyl ether
3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)propyl 3-piperidinopropyl ether

3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl 3-piperidinopropyl ether
3-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)propyl 3-piperidinopropyl ether
3-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)propyl 3-pyrrolidinopropyl ether
1-[3-(4-butylphenoxy)propyl]piperidine
5 1-[3-(4-phenylphenoxy)propyl]piperidine
1-[3-[4-(3-oxobutyl)phenoxy]propyl]-3,5-trans-dimethyl-piperidine
1-[3-[4-(3-oxobutyl)phenoxy]propyl]-3,5-cis-dimethyl-piperidine
1-[3-(4-butylphenoxy)propyl]-3,5-trans-dimethyl-piperidine
10 1-[3-(4-butylphenoxy)propyl]-3,5-cis-dimethyl-piperidine
1-[3-(4-phenylphenoxy)propyl]-3,5-trans-dimethyl-piperidine
1-[3-(4-phenylphenoxy)propyl]-3,5-cis-dimethyl-piperidine
ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, hydrates, ou sels hydratés,
ou les structures cristallines polymorphiques de ces composés ou leurs isomères
optiques, racémates, diastéréoisomères ou énantiomères.

15 Comme composés individuels, on peut notamment citer :
3-phénylpropyl 3-pipéridinopropyl éther ;
1-[5-(4-acétamidophénoxy)-pentyl]-pyrrolidine ;
1-(3-[4-oxobutyl]phénoxy)propyl)pipéridine ;
20 1-(3-[4-(1-hydroxypropyl)phénoxy]propyl)-3-méthylpipéridine ;
1-3-[4-(1-hydroxypropyl)phénoxy]propyl)-4-méthylpipéridine ;
1-[3-(4-cyanophénoxy)-propyl]-pipéridine ;
N-[3-(4-cyanophénoxy)-propyl]-hexaméthylèneimine ;
1-[3-(4-acétylphénoxy-propyl]-3-méthyl-pipéridine ;
25 1-(3-[4-(1-éthoxypropyl)phénoxy]propyl)-2-méthylpipéridine oxime ;
1-[3-(4-bromophénoxy)propyl]pipéridine ;
1-[3-(4-isopropylphénoxy)propyl]pipéridine ;
1-[3-(4-sec-butylphénoxy)propyl]pipéridine ;
1-[3-(4-propylphénoxy)propyl]pipéridine ;
30 1-[3-(4-éthylphénoxy)propyl]pipéridine .

Ces composés sont décrits dans la demande PCT/EP99/05744 (WO00/06254). Ils peuvent être préparés par application ou adaptation des

méthodes décrites dans cette demande, ou de toute autre méthode à la portée de l'homme de l'art.

Notamment, les produits suivants ont été préparés selon ces méthodes et présentent les caractéristiques suivantes :

5 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl 3-piperidinopropyl ether (sel d'oxalate):

F = 111°C

3-(4-Fluorophenyl)propyl 3-pyrrolidinopropyl ether (sel d'oxalate):

F = 106°C

10 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)propyl 3-piperidinopropyl ether (sel d'oxalate): F = 110-111°C

3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl 3-piperidinopropyl ether (sel d'oxalate): F = 101-103°C

3-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)propyl 3-piperidinopropyl ether (sel d'oxalate) : F = 125-126°C

15 3-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)propyl 3-pyrrolidinopropyl ether (sel d'oxalate): F = 87-88°C

1-{3-[4-(3-oxobutyl)phenoxy]propyl}-3,5-cis-dimethyl-piperidine (sel d'oxalate): F = 114°C

20 1-{3-[4-(3-oxobutyl)phenoxy]propyl}-3,5-trans-dimethyl-piperidine (sel d'oxalate): F = 120°C

Les proportions du composé (A) par rapport au composé (B) sont de préférences de 5 à 100 mg, plus préférentiellement de 5 à 80 mg de composé (B) pour 0,5 à 50 mg de composé (A).

25 Pour le composé (A), on préfèrera utiliser, au niveau de la posologie, des dosages identiques ou similaires aux dosages habituellement utilisés pour les traitements antipsychotiques ou antidépresseurs.

30 Cependant, dans une forme de réalisation particulière, et compte tenu d'un effet anti-psychotique ou antidépresseur propre au composé (B), la dose de composé (A) peut être abaissée, par exemple à 50-90%, de la dose usuelle.

Pour le composé (B), la dose utilisée peut correspondre à une dose habituelle telle qu'enseigné dans la demande de brevet précitée ou de 5-80 mg, par exemple 20-50 mg du composé BF 2649.

Cependant, dans une forme de réalisation perfectionnée, cette dose peut être abaissée, en étant de préférence égale au moins à 10 à 15% de la dose habituelle, par exemple 50% de la dose habituelle.

Le médicament selon l'invention peut être administré par toute voie 5 d'administration convenant à l'administration antipsychotique ou à titre d'antidépresseur. De préférence, une administration orale est prévue.

En conséquence le médicament peut se composer sous forme de comprimés, de gélules, de poudre ou de toute forme pour préparation orale solide ou sous toute forme de préparation buvable. La formulation peut être associée à 10 un véhicule pharmaceutiquement acceptable, par exemple pour la préparation de comprimés ou de gélules ou pour une préparation buvable telle que les véhicules utilisés de façon tout à fait classique dans la pharmacopée et notamment déjà utilisés déjà pour les neuroleptiques décrits dans l'invention.

Pour déterminer les neuroleptiques ou autres médicaments 15 antipsychotiques et/ou antidépresseurs susceptibles d'être utilisés dans les médicaments selon l'invention, on peut rechercher par les tests *in vitro*, éventuellement *in vivo*, les agents psychotropes bloquant les récepteurs H₁. De tels tests sont décrits par exemple dans Quach et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1979, 60, 391.

20 Ainsi, parmi ces médicaments psychotropes, on peut décrire, outre les antipsychotiques et antidépresseurs décrits ci-dessus, la carbamazépine.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine, c'est-à-dire d'un composé (B) tel que décrit ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à être 25 administré en complément d'un traitement psychiatrique par un antipsychotique ou un antidépresseur pour prévenir ou corriger les effets indésirables d'un tel traitement sur la prise de poids et/ou la vigilance occasionnés ou susceptibles d'être occasionnés par ledit traitement.

Selon un autre aspect préféré, ledit effet indésirable est en particulier 30 l'épilepsie et/ou les convulsions. L'épilepsie et/ou les convulsions ont notamment été observées à titre d'effet induit de l'olanzapine, ou de la rispéridon, clozapine, mirtazapine. Selon un autre aspect préféré, la présente invention concerne donc l'utilisation d'un antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine,

c'est-à-dire d'un composé (B) tel que décrit ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à être administré en complément d'un traitement psychiatrique par un antipsychotique ou un antidépresseur pour prévenir ou corriger l'épilepsie et/ou les convulsions.

5 L'invention a également pour objet l'utilisation d'un tel composé pour la préparation d'un médicament destiné à être administré en complément d'un traitement par antipsychotique ou antidépresseur afin de potentialiser les effets thérapeutiques dudit traitement sur la sphère cognitive.

10 L'invention concerne également l'utilisation d'un composé (A) et d'un composé (B) tels que définis ci-avant pour la préparation d'un médicament pour prévenir et/ou traiter une pathologie choisie parmi : la schizophrénie, la dépression, la psychose, les désordres mentaux, la manie, les troubles affectifs bipolaires.

15 Les utilisations selon l'invention peuvent comporter la fabrication d'un médicament comprenant, à la fois, le composé (A) et le composé (B) tels que définis ci-dessus.

Ces utilisations peuvent également prévoir la fabrication d'un ensemble de compositions distinctes, l'une contenant le composé (A) et l'autre le composé (B), en association dans une même présentation.

20 Enfin, les utilisations selon l'invention peuvent comporter la fabrication d'un médicament destiné à prévenir ou corriger lesdits effets indésirables dans le traitement précité, ou potentialiser l'effet thérapeutique sur la sphère cognitive dans un tel traitement, sous forme d'un médicament comportant uniquement ou essentiellement le composé (B) comme principe actif.

25 Un tel médicament est fabriqué de préférence sous une forme à administration orale, analogue à celles décrites ci-dessus.

30 Le dosage d'un tel médicament comporte, de préférence, une dose de composé (B) égale ou inférieure à la dose normalement préconisée pour l'utilisation déjà connue du composé (B). De préférence, cette dose est comprise entre 15 ou 20% et jusqu'à 100% de cette dose. Cependant on peut également prévoir des doses supérieures à cette dose normalement préconisée pour le composé (B).

Enfin, l'invention a pour objet un procédé de prévention ou de correction de la prise de poids, et le cas échéant, des effets indésirables associés, provoqués ou susceptibles d'être provoqués par un traitement antipsychotique ou antidépresseur, procédé dans lequel on administre au patient recevant ledit traitement une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé (B) tel que défini ci-dessus.

Dans ce procédé, le composé (B) peut être administré soit sous forme d'une association avec le composé antipsychotique ou antidépresseur (A), formant un médicament unique, ou bien encore, être administré séparément, soit concomitamment, soit indépendamment, par exemple, avec un décalage dans le temps.

De façon préférée, le rythme d'administration du composé (B) est identique ou similaire au rythme d'administration du composé (A).

Les quantités thérapeutiquement actives mises en œuvre dans le procédé selon l'invention sont définies ci-dessus.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture de la description suivante, faite à titre d'exemple non limitatif.

Exemple 1 : Association olanzapine – composé BF2649

On prépare une formulation orale sous forme de comprimés ou gélules ou préparation buvable comprenant de 5 à 80 mg de composé BF2649 et 3 à 20 mg d'olanzapine.

Une telle formulation est administrée de préférence une fois par jour.

De préférence, la formulation associe 20 à 60 mg de composé BF2649 à 20 mg d'olanzapine pour un adulte.

Exemple 2 : Association rispéridone – composé BF2649

On prépare une formulation orale sous forme de comprimés ou gélules ou préparation buvable comprenant de 5 à 60 mg de composé BF2649 et 0,5 à 10 mg de rispéridone.

Une telle formulation est administrée de préférence une fois par jour.

De préférence, la formulation associe 20 à 60 mg de composé BF2649 à 10 mg de rispéridon pour un adulte.

Exemple 3 : Association aripiprazole – composé BF2649

5

On prépare une formulation orale sous forme de comprimés ou gélules ou préparation buvable comprenant de 5 à 60 mg de composé BF2649 et 10 à 30 mg d'aripiprazole.

Une telle formulation est administrée de préférence une fois par jour.

10

De préférence, la formulation associe 20 à 60 mg de composé BF2649 à 10 à 30 mg d'aripiprazole pour un adulte.

Les associations du composé BF2649 et de clozapine ou de quiétapine ou d'un antidépresseur comme la mirtazapine sont réalisés de façon similaire.

15

Exemple 4 : Utilisation du composé BF2649

Pour préparer un médicament destiné à être utilisé pour prévenir ou corriger les effets indésirables d'un traitement antipsychotique ou antidépresseur, on fabrique une composition à administration orale, notamment sous forme de comprimés gélules ou préparations buvables, comprenant une dose de 20 à 60 mg de composé BF2649.

25

L'invention permet ainsi de prévenir ou de corriger la prise de poids par des antipsychotiques, antidépresseurs et autres agents psychotropes, ainsi que ces autres effets indésirables en administrant simultanément un antagoniste/agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine.

Sans vouloir être liés par la théorie, les présents inventeurs pensent pouvoir expliquer cet effet inattendu par les considérations suivantes :

30

1) les antagonistes/agonistes inverses H₃ augmentent considérablement la libération d'histamine cérébrale et, à ce titre, protègent le récepteur H₁ du blocage par de nombreux agents psychotropes par un processus de compétition,

2) les antagonistes/agonistes inverses H₃ tendent, par eux-mêmes, à diminuer la prise alimentaire (Sakata et al. Nutrition, 1997, 5, 403).

3) L'action des antagonistes/agonistes inverses H₃ ne s'oppose en aucune manière à l'action des antipsychotiques ou antidépresseurs et serait même de nature à la favoriser. En effet, par eux-mêmes, i) ils s'avèrent actifs sur certains « modèles » animaux de schizophrénie (blocage de l'activation psychomotrice induite par l'amphétamine sur les antagonistes NMDA), ii) ils exercent un effet pro-cognitif recherché dans le traitement aussi bien de la schizophrénie que de la dépression.

4) Leur effet éveillant qui est mis en évidence chez l'homme, est de nature à s'opposer à l'effet sédatif indésirable de nombreux agents psychotropes. Il a aussi été montré qu'un antagoniste/agoniste inverse H₃ administré chez l'homme induit une augmentation des ondes alpha de haute fréquence, connues pour être associées à des processus cognitifs, indiquant par là que ce médicament est utile pour augmenter l'effet pro-cognitif des antipsychotiques, recherché dans les psychoses et désordres mentaux associés.

Ces observations ont été confirmées par les résultats expérimentaux suivants :

Exemple 5 : Activité des combinaisons selon l'invention

Données animales :

Le composé BF2649 a été administré à la dose de 5mg/kg par voie intrapéritonéale, seul ou en combinaison avec 0.15 mg/kg d'olanzapine per os chez des souris pour lesquelles une hyperlocomotion a été induite (par administration de 0.2mg/kg de dizocilpine).

Les données expérimentales montrent que l'administration séparée du BF2649 ou de l'olanzapine n'a que des effets marginaux sur l'hyperlocomotion induite par dizocilpine alors que l'administration des 2 composés en association prévient totalement l'effet hyperlocomoteur de 0.2mg/kg de dizocilpine.

Ces résultats établissent que l'antagoniste H₃ potentialise les effets de l'olanzapine sur un certain nombre de tests d'antipsychotiques.

Données humaines :

Un groupe de 6 mâles volontaires a reçu par voie orale, successivement et à une semaine d'intervalle : 1) un placebo 2) de l'olanzapine à la dose de 5mg 3) du BF 2649 à la dose de 60 mg 4) une combinaison d'olanzapine et de BF 2649 aux doses indiquées ci-dessus.

5 Les sujets ont alors été analysés pendant une période de 24h en ce qui concerne des paramètres de vigilance (EEG quantitatif), de cognition (tests psychométriques variés) et de satiété (questionnaires d'autoévaluation des sensations de faim, désir de manger, plénitude gastrique). En outre, on a procédé 10 à l'analyse répétée des taux des deux médicaments dans le sang au cours du nycthemère.

15 On a constaté que l'olanzapine, administrée seule, induisait une profonde sédation accompagnée d'une diminution des ondes rapides de l'EEG au profit des ondes lentes, une profonde altération des tests psychométriques notamment d'attention, et une augmentation très marquée des sensations de faim. Sur ces 20 différentes manifestations, à la base des effets secondaires de l'antipsychotique, on a constaté des effets inverses avec le BF 2649 et, surtout une prévention parfois totale des effets de l'olanzapine lorsqu'il était associé à cette dernière. Cette prévention dans le domaine de la satiété a été confirmée par une normalisation de la sécrétion de leptine altérée chez ces sujets par l'administration d'olanzapine seule.

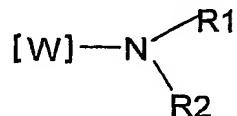
En outre, l'association a été parfaitement tolérée et n'a pas conduit à des modifications marquées des taux plasmatiques de chacun des médicaments.

25 L'effet particulièrement spectaculaire dans le domaine de l'appétit indique que l'association est de nature à prévenir le développement de la prise de poids, du diabète de type II et du syndrome métabolique qui accompagnent souvent le traitement chronique par les antipsychotiques du type olanzapine.

30 Les effets sur l'EEG quantitatif indiquent que les effets procognitifs des antagonistes H3 sont maintenus chez un sujet recevant un médicament antipsychotique du type olanzapine et que les effets proconvulsifs de ces derniers seront prévenus par l'association avec un antagoniste H3.

REVENDICATIONS

1. Nouveau médicament comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, un anti-psychotique ou un antidépresseur (A), présentant seul un effet indésirable de prise de poids corporel ou de sédation et un antagoniste et/ou agoniste inverse (B) du récepteur H_3 de l'histamine, ledit antipsychotique ou antidépresseur étant présent dans le médicament en une quantité thérapeutiquement efficace pour l'effet antipsychotique ou antidépresseur recherché, et ledit antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H_3 de l'histamine étant présent en une quantité thérapeutiquement efficace pour assurer l'un au moins des trois effets suivants : suppression ou au moins limitation de l'effet indésirable de prise de poids, suppression ou limitation de l'effet indésirable sur la vigilance, augmentation de l'effet pro-cognitif du traitement.
10
- 15 2. Médicament selon la revendication 1 dans lequel ledit antipsychotique ou antidépresseur présente un effet indésirable de prise de poids corporel et/ou de sédation dû principalement à un effet antagoniste de l'histamine (H_1).
- 20 3. Médicament selon l'une des revendications 1 et 2 dans lequel ledit antipsychotique ou antidépresseur (A) est choisi dans le groupe formé par l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine, la quiétiapine, la mirtazapine, la paroxétine, l'amitriptyline, l'aripiprazole et la carbamazépine.
- 25 4. Médicament selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel l'antagoniste/agoniste inverse (B) de l'histamine sur le récepteur H_3 est un composé répondant à la formule (I)



(I)

dans laquelle

W est un résidu qui, lorsqu'il est fixé à un noyau imidazole en position 4 (5)-confère à une telle molécule une activité antagoniste ou agoniste inverse sur le récepteur H₃ de l'histamine,

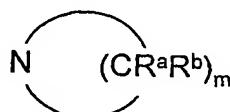
R¹ et R², identiques ou différents, représentent chacun, indépendamment,

5 . un alkyle en C1-C6 ou un cycloalkyle,

ou pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés,

- un cycle azoté saturé

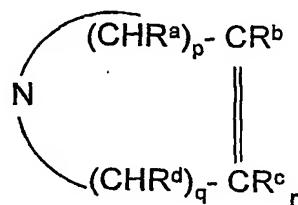
i)



10 avec m de 2 à 8 ou

un cycle azoté insaturé non-aromatique

ii)



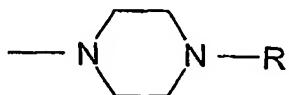
avec p et q indépendamment de 0 à 3 et r de 0 à 4, sous la condition que p

15 et q ne soient pas simultanément 0 et que $2 \leq p+q+r \leq 8$,

R^{a-d} étant indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6, cycloalkyle ou carboalkoxy ou

- un groupe morpholino ou

- un groupe piperazino N-substitué



20

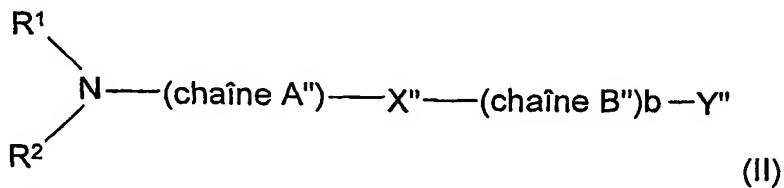
R étant un groupe alkyle en C1-C6, cycloalkyle, carboalkoxy, aryle, arylalkyle, alcanoyle ou un groupe aroyle,

ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, hydrates, ou sels hydratés,

ou les structures cristallines polymorphiques de ces composés ou leurs isomères optiques, racémates, diastéréoisomères ou énantiomères.

25

5. Médicament selon la revendication 4 dans lequel composé (B) répond à la formule (II)



dans laquelle :

5 b=0 ou 1

i) R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I)

10 ii) la chaîne $\text{A}^{\prime \prime}$ est choisie parmi les chaînes hydrocarbonées saturées ou insaturées, linéaires ou ramifiées, contenant 1 à 6 atomes de carbone, la chaîne hydrocarbonée saturée pouvant éventuellement être interrompue par un hétéroatome qui peut être un atome de soufre,

15 iii) $\text{X}^{\prime \prime}$ est choisi parmi les atomes d'oxygène et de soufre $-\text{NH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{N(alkyle)}\text{CO}-$, $-\text{NHCONH}$, $-\text{NH-CS-NH-}$, $-\text{NHCS-}$, $-\text{O-CO-}$, $-\text{CO-O-}$, $-\text{OCONH-}$, $-\text{OCON(alkyle)-}$, $-\text{OCON(alcène)}$, $-\text{OCONH-CO-}$, $-\text{CONH-}$, $-\text{CON(alkyle)-}$, $-\text{SO-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{CHOH-}$, $-\text{N(alkyle saturé ou insaturé)}$, $-\text{S-C(=NY')-N-Y''-}$ avec $\text{Y}^{\prime \prime}$ identique ou différent et $-\text{NR''C(=NR'')-NR}'$, où R'' et R' désignent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$ et R'' désigne un atome d'hydrogène ou un autre groupe électronégatif puissant qui peut être choisi parmi un groupe cyano ou COY_1'' , Y_1'' désignant un groupe alkoxy ;

20 iv) La chaîne $\text{B}^{\prime \prime}$ est choisie parmi un groupe aryle, arylalkyle, arylalcanoyle ; une chaîne alkylène linéaire $-(\text{CH}_2)_n-$, n étant de 1 à 5, ou une chaîne alkylène ramifiée contenant 2 à 8 atomes de carbone, la chaîne alkylène étant éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; et un groupe $-(\text{CH}_2)_n-O-$ ou $-(\text{CH}_2)_n-S-$ dans lequel n est égal à 1 ou 2 ; et

25 v) $\text{Y}^{\prime \prime}$ est choisi dans un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone ; un cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ; un groupe bicycloalkyle ; un groupe cycloalkényle ; un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe phényle ; un radical hétérocyclique à 5- ou 6 éléments contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre, le radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ; et un radical bicyclique résultant

de la fusion d'un noyau benzénique à un hétérocycle tel que défini ci-dessus ;

ou

ii') la chaîne A" est choisie dans un groupe alkylène linéaire, ramifié saturé ou insaturé $-(CH_2)_{n''}$ dans lequel n" est un entier de 1 à 8 ; un groupe alkénylène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et un groupe alkynylène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;

iii') le groupe X" est choisi parmi -OCONH-, OCON(alkyle)-, -OCON(alcène)-, -OCO-, -OCOSNH-, -CH₂-, -O-, -OCH₂CO-, -S-, -CO-, -CS-, une amine ou un alkyle saturé ou insaturé ;

iv') la chaîne B" est choisie parmi les alkylènes, linéaires, ramifiés, saturés ou insaturés comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et $-(CH_2)_{n''}(hétéroatome)-$ où l'hétéroatome est, de préférence, un atome d'oxygène ou de soufre ; n" étant un entier de 1 à 5 ; et

v') le groupe Y" représente un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, OCF₃, CHO, CF₃, SO₂N(alkyle)₂ tel que SO₂N(CH₃)₂, NO₂, S(aryle), SCH₂(phényle), un alcène linéaire ou ramifié, un alcyne linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkyle silyle, -O(alkyle), -O(aryle), -CH₂CN, une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle en C₁-C₆, -CH=CH-CHO, -C(alkyle)=N-OH, -C(alkyle)=N-O(alkyle) et d'autres dérivés cétoniques, -CH=NOH, -CH=NO(alkyle) et d'autres dérivés aldéhydes, -C(alkyle)=NH-CONH₂, et O-phényle ou le groupe -OCH₂(phényle), -C(cycloalkyle)=NOH, -C(cycloalkyl)=N-O(alkyle) ; un hétérocycle éventuellement substitué, un cycloalkyle ; un groupe bicyclique et de préférence un groupe norbornyle ; un noyau phényle fusionné à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou à un hétérocycle présentant une fonction cétonique ; un alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et notamment 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire ou ramifié mono ou polysubstitué par des groupes phényles qui sont non substitués ou mono ou polysubstitués ; une phénylalkyle cétone dans laquelle le groupe alkyle est linéaire ou ramifié ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non substituée ;

un phényle alcool substitué ou non substitué, linéaire, ramifié ou cyclique ; un alcène linéaire ou ramifié ; un groupe pipéridyle ; un groupe phényle cycloalkyle ; un groupe polycyclique, notamment un groupe fluorényle, un groupe naphtyle ou polyhydronaphtyle ou un groupe indanyle ; un groupe phénol ; une cétone ou un dérivé cétonique ; un groupe diphényle, un groupe phenoxyphényle ; un groupe benzyloxyphényle, -CN, -alkyle, -aryle, -alkyleCOAlkyle, -COOAlkyle, -COalkyle, -COaryle, -COaralkyle, -COcycloalkyle, -OH, -alkyle(OH), -alkyle(Oalkyle), -NHCOAlkyle, -NH2,

ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, hydrates, ou sels hydratés, ou les structures cristallines polymorphiques de ces composés ou leurs isomères optiques, racémates, diastéréoisomères ou énantiomères.

6. Médicament selon l'une des revendications 4 ou 5, dans lequel le groupement Y" est un groupe phényle substitué par un atome d'halogène.

15

7. Médicament selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, dans lequel ledit composé (B) est le 3-(4-chlorophényl)propyl-3-pipéridinopropyl éther (BF2649), ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, hydrates, ou sels hydratés, ou les structures cristallines polymorphiques de ces composés ou leurs isomères optiques, racémates, diastéréoisomères ou énantiomères.

8. Médicament selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé (B) est un dérivé d'imidazole.

25

9. Médicament selon l'une des revendications 1 à 8 dans lequel les proportions du composé (A) par rapport au composé (B) sont de 5 à 100 mg de composé (B) pour 0,5 à 50 mg de composé (A).

30

10. Médicament selon l'une des revendications 1 à 9 adapté à une administration orale.

11. Médicament selon la revendication 10 sous forme de comprimés, de gélules, de poudre ou de préparation buvable.

12. Médicament selon la revendication 7, notamment sous forme de comprimé, gélule ou préparation buvable associant 5 à 80 mg de composé (BF2649), à 3 à 20 mg d'olanzapine.

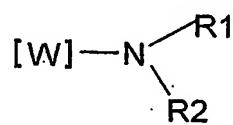
5 13. Médicament selon la revendication 7, notamment sous forme de comprimé, gélule ou préparation buvable associant 5 à 80 mg de composé (BF2649), à 0,5 à 10 mg de rispéridon.

10 14. Médicament selon la revendication 7, notamment sous forme de comprimé, gélule ou préparation buvable associant 5 à 80 mg de composé (BF2649), à 10 à 30 mg d'aripiprazole.

15 15. Utilisation d'un antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine (B) pour la préparation d'un médicament destiné à être administré en complément d'un traitement psychiatrique par un antipsychotique ou un antidépresseur pour prévenir ou corriger les effets indésirables d'un tel traitement sur la prise de poids et/ou la vigilance occasionnés ou susceptibles d'être occasionnés par ledit traitement ou pour potentialiser les effets thérapeutiques dudit traitement sur la sphère cognitive.

20 16. Utilisation d'un antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine, (B), pour la préparation d'un médicament destiné à être administré en complément d'un traitement psychiatrique par un antipsychotique ou un antidépresseur pour prévenir ou corriger l'épilepsie et/ou les convulsions occasionnés ou susceptibles d'être occasionnés par ledit traitement.

25 17. Utilisation selon la revendication 15 ou 16, dans laquelle l'antagoniste/agoniste inverse (B) de l'histamine sur le récepteur H₃ est un composé répondant à la formule (I)



dans laquelle

W est un résidu qui, lorsqu'il est fixé à un noyau imidazole en position 4 (5)-confère à une telle molécule une activité antagoniste ou agoniste inverse sur le récepteur H₃ de l'histamine,

5 R¹ et R², identiques ou différents, représentent chacun, indépendamment,
 - un alkyle en C₁-C₆ ou un cycloalkyle,
 ou pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés,
 - un cycle azoté saturé

i)

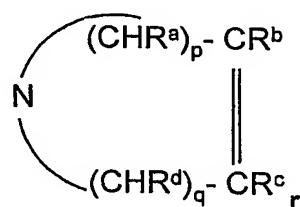


10

avec m de 2 à 8 ou

un cycle azoté insaturé non-aromatique

ii)



15

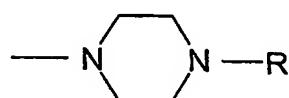
avec p et q indépendamment de 0 à 3 et r de 0 à 4, sous la condition que p et q ne soient pas simultanément 0 et que $2 \leq p+q+r \leq 8$,

R^{a-d} étant indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6, cycloalkyle ou carboalkoxy ou

- un groupe morpholino ou

20

- un groupe piperazino N-substitué

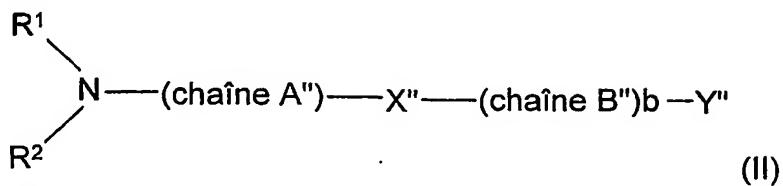


R étant un groupe alkyle en C1-C6, cycloalkyle, carboalkoxy, aryle, arylalkyle, alcanoyle ou un groupe aroyle,

25

ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, hydrates, ou sels hydratés, ou les structures cristallines polymorphiques de ces composés ou leurs isomères optiques, racémates, diastéréoisomères ou énantiomères.

18. Utilisation selon la revendication 17, dans laquelle le composé (B) répond à la formule (II)



dans laquelle :

5 b=0 ou 1 ;

i) R¹ et R² sont tels que définis dans la formule (I)

10 ii) la chaîne A''' est choisie parmi les chaînes hydrocarbonées saturées ou insaturées, linéaires ou ramifiées, contenant 1 à 6 atomes de carbone, la chaîne hydrocarbonée saturée pouvant éventuellement être interrompue par un hétéroatome qui peut être un atome de soufre,

15 iii) X'' est choisi parmi les atomes d'oxygène et de soufre -NH-, -NHCO-, -N(alkyle)CO-, -NHCONH, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(alkyle)-, -OCON(alcène), -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(alkyle)-, -SO-, -CO-, -CHOH-, -N(alkyle saturé ou insaturé), -S-C(=NY'')—N-Y''- avec Y'' identique ou différent et -NR''C(=NR'')-NR'', où R'' et R''' désignent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆ et R''' désigne un atome d'hydrogène ou un autre groupe électronégatif puissant qui peut être choisi parmi un groupe cyano ou COY₁'', Y₁'' désignant un groupe alkoxy ;

20 iv) La chaîne B'' est choisie parmi un groupe aryle, arylalkyle, arylalcanoyle ; une chaîne alkylène linéaire -(CH₂)_n-, n étant de 1 à 5, ou une chaîne alkylène ramifiée contenant 2 à 8 atomes de carbone, la chaîne alkylène étant éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; et un groupe -(CH₂)_n-O- ou -(CH₂)_n-S- dans lequel n est égal à 1 ou 2 ; et

25 v) Y'' est choisi dans un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone ; un cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ; un groupe bicycloalkyle ; un groupe cycloalkényle ; un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe phényle ; un radical hétérocyclique à 5- ou 6 éléments contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre, le radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ; et un radical bicyclique résultant

de la fusion d'un noyau benzénique à un hétérocycle tel que défini ci-dessus ;
ou

5 ii') la chaîne A" est choisie dans un groupe alkylène linéaire, ramifié saturé ou insaturé $-(CH_2)_{n''}-$ dans lequel n" est un entier de 1 à 8 ; un groupe alkénylène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et un groupe alkynylène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;

10 iii') le groupe X" est choisi parmi $-OCONH-$, $OCON(alkyle)-$, $-OCON(alcène)-$, $-OCO-$, $-OCOSNH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-OCH_2CO-$, $-S-$, $-CO-$, $-CS-$, une amine ou un alkyle saturé ou insaturé ;

15 iv') la chaîne B" est choisie parmi les alkylènes en C2-C6, linéaires, ramifiés, saturés ou insaturés comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et $-(CH_2)_{n''}(hétéroatome)-$ où l'hétéroatome est, de préférence, un atome d'oxygène ou de soufre ; n" étant un entier de 1 à 5 ; et

20 v') le groupe Y" représente un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, OCF_3 , CHO , CF_3 , $SO_2N(alkyle)_2$ tel que $SO_2N(CH_3)_2$, NO_2 , $S(aryle)$, $SCH_2(phényle)$, un alcène linéaire ou ramifié, un alcyne linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkyle silyle, $-O(alkyle)-$, $-O(aryle)$, $-CH_2CN$, une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle en C₁-C₆, $-CH=CH-CHO$, $-C(alkyle)=N-OH$, $-C(alkyle)=N-O(alkyle)$ et d'autres dérivés cétoniques, $-CH=NOH$, $-CH=NO(alkyle)$ et d'autres dérivés aldéhydes, $-C(alkyle)=NH-CONH_2$, et O-phényle ou le groupe $-OCH_2(phényle)$, $-C(cycloalkyle)=NOH$, $-C(cycloalkyl)=N-O(alkyle)$; un hétérocycle éventuellement substitué, un cycloalkyle ; un groupe bicyclique et de préférence un groupe norbornyle ; un noyau phényle fusionné à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou à un hétérocycle présentant une fonction cétonique ; un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et notamment 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire ou ramifié mono ou polysubstitué par des groupes phényles qui sont non substitués ou mono ou polysubstitués ; une phénylalkyle cétone dans laquelle le groupe alkyle est linéaire ou ramifié ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non

substituée ; un phényle alcool substitué ou non substitué, linéaire, ramifié ou cyclique ; un alcène linéaire ou ramifié ; un groupe pipéridyle ; un groupe phényle cycloalkyle ; un groupe polycyclique, notamment un groupe fluorényle, un groupe naphtyle ou polyhydronaphtyle ou un groupe indanyle ; un groupe phénol ; une 5 cétone ou un dérivé cétonique ; un groupe diphényle, un groupe phénoxyphényle ; un groupe benzyloxyphényle, -CN, -alkyle, -aryle, -alkyleCOAlkyle, -COOAlkyle, -COalkyle, -COaryle, -COaralkyle, -COcycloalkyle, -OH, -alkyle(OH), -alkyle(Oalkyle), -NHCOAlkyle, -NH₂,

ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, hydrates, ou sels hydratés, 10 ou les structures cristallines polymorphiques de ces composés ou leurs isomères optiques, racémates, diastéréoisomères ou énantiomères.

19. Utilisation selon l'une des revendications 17 ou 18 dans laquelle le 15 groupement Y" est un groupe phényle substitué par un atome d'halogène.

20. Utilisation selon la revendication 15 ou 16 dans laquelle ledit antagoniste ou agoniste inverse est un dérivé d'imidazole.

21. Utilisation selon l'une des revendications 15 à 20 dans laquelle 20 l'antagoniste/agoniste inverse H₃ est présenté sous forme pour administration orale telle que comprimé, gélule ou solution buvable et destiné à être administré en complément d'un traitement par antipsychotique ou antidépresseur, afin de corriger les effets indésirables de ces médicaments.

22. Utilisation selon la revendication 21 telle que lesdits effets indésirables 25 incluent la prise de poids, perte de vigilance.

23. Utilisation selon la revendication 21 telle que lesdits effets indésirables incluent l'épilepsie et/ou convulsions.

24. Utilisation selon l'une des revendications 15 à 23 dans laquelle 30 l'antagoniste/agoniste inverse H₃ est présenté sous forme pour administration orale telle que comprimé, gélule ou solution buvable et destiné à être administré

en complément d'un traitement par antipsychotique ou un antidépresseur, afin d'en potentialiser l'effet thérapeutique sur la sphère cognitive.

25. Utilisation selon l'une des revendications 15 à 24 dans laquelle ledit antipsychotique ou un antidépresseur est choisi parmi l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine, la quiétiapine, la mirtazapine, la paroxétine, l'amitryptiline, l'aripiprazole et la carbamazépine.

26. Utilisation d'un composé (A) et d'un composé (B) tels que définis selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament pour prévenir et/ou traiter une pathologie choisie parmi : la schizophrénie, la dépression, la psychose, les désordres mentaux, la manie, les troubles affectifs bipolaires.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001628

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	A61K31/551	A61K31/513	A61K31/554	A61K31/55	A61K31/137
	A61K31/4412	A61K31/496	A61P25/24	A61P25/18	A61K31/40
	A61K31/4025				

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7	A61K	A61P
-------	------	------

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	EP 0 982 300 A (BIOPROJET SOC CIV) 1 March 2000 (2000-03-01) cited in the application page 2, paragraph 1 - page 8, paragraph 71 page 42, paragraph 240-268; examples 77,78; table 1 -----	1,2,4-8, 10
X	US 6 248 765 B1 (SCHUNACK WALTER G ET AL) 19 June 2001 (2001-06-19) column 1, lines 6-9 column 2, line 5 - column 3, line 14 column 97, lines 18-59 ----- -/-	1,2,4-6, 8,10

Further documents are listed in the continuation of box C

Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2004

Date of mailing of the international search report

09/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P 8 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001628

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	<p>VOHORA D ET AL: "Histamine and selective H3-receptor ligands: a possible role in the mechanism and management of epilepsy." PHARMACOLOGY, BIOCHEMISTRY, AND BEHAVIOR. UNITED STATES APR 2001, vol. 68, no. 4, April 2001 (2001-04), pages 735-741, XP002269925 ISSN: 0091-3057 abstract page 735, column 2, paragraph 2 - page 736, column 1, paragraph 1 page 738, column 1, paragraph 2; table 1 page 739, column 2, paragraph 2 - page 740, column 2, paragraph 3</p> <p>-----</p>	1-4, 8-11,16, 17,20, 21,23,25
Y	<p>US 2002/065278 A1 (CARRUTHERS NICHOLAS I ET AL) 30 May 2002 (2002-05-30) page 2, paragraph 9 - page 3, paragraph 35</p> <p>-----</p>	1-6,8,26
X	<p>STARK H ET AL: "Developments of Histamine H3-receptor Antagonists" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 21, no. 5, 1996, pages 507-520, XP002084872 ISSN: 0377-8282 page 516; figure 7</p> <p>-----</p>	1,2,8, 15,20
Y	<p>MONTI J M ET AL: "Effects of selective activation or blockade of the histamine H3 receptor on sleep and wakefulness." EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY. NETHERLANDS 3 DEC 1991, vol. 205, no. 3, 3 December 1991 (1991-12-03), pages 283-287, XP002269926 ISSN: 0014-2999 abstract page 286, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 5</p> <p>-----</p>	1-26
Y	<p>MIYAZAKI S ET AL: "Effects of thioperamide, a histamine H3-receptor antagonist, on a scopolamine-induced learning deficit using an elevated plus-maze test in mice." LIFE SCIENCES. ENGLAND 1995, vol. 57, no. 23, 1995, pages 2137-2144, XP002269927 ISSN: 0024-3205 abstract page 2137 - page 2138, paragraph 2 page 2141, paragraph 3 - page 2142, paragraph 3</p> <p>-----</p>	1-26
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001628

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	US 2003/096808 A1 (MILLER JON M) 22 May 2003 (2003-05-22) abstract page 1; figure 1 ----- GANELLIN C R ET AL: "Synthesis of potent non-imidazole histamine H3-receptor antagonists" ARCHIV DER PHARMAZIE 1998 GERMANY, vol. 331, no. 12, 1998, pages 395-404, XP002307663 ISSN: 0365-6233 abstract; table 1 ----- LIEDTKE SUSANNA ET AL: "Replacement of imidazole by a piperidine moiety differentially affects the potency of histamine H3-receptor antagonists." NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY. GERMANY JAN 2003, vol. 367, no. 1, January 2003 (2003-01), pages 43-50, XP002269928 ISSN: 0028-1298 abstract page 49, column 2, paragraph 2; table 1 ----- MEIER GALINA ET AL: "Influence of imidazole replacement in different structural classes of histamine H3-receptor antagonists" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 13, no. 3, June 2001 (2001-06), pages 249-259, XP002269929 ISSN: 0928-0987 abstract page 257, column 2, paragraph 2 - page 258, column 1, paragraph 1; tables 1,2 ----- SHADBOLT R S ET AL: "Some Aryloxyalkylamines, N-Arylethylenediamines and Related Compounds as Anorectic Agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 14, no. 9, 1971, pages 836-842, XP002084867 ISSN: 0022-2623 page 837, column 1, paragraph 5 - column 2, paragraph 3; table 1 ----- P, X	1-26 1-26 1-26 1-26 1-26 1-26 1-26 1-26 1,2,4-8, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2004/001628

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0982300	A 01-03-2000	EP 0978512 A1 EP 0982300 A2 AT 276751 T AU 5511999 A CA 2321881 A1 DE 69920472 D1 WO 0006254 A2 EP 1428820 A1 EP 1100503 A2 JP 2002521463 T US 2004220225 A1		09-02-2000 01-03-2000 15-10-2004 21-02-2000 10-02-2000 28-10-2004 10-02-2000 16-06-2004 23-05-2001 16-07-2002 04-11-2004
US 6248765	B1 19-06-2001	FR 2732017 A1 CA 2190865 A1 EP 0760811 A1 WO 9629315 A2 JP 10501001 T		27-09-1996 26-09-1996 12-03-1997 26-09-1996 27-01-1998
US 2002065278	A1 30-05-2002	AU 8473301 A BR 0113162 A CA 2418369 A1 CN 1468227 T CZ 20030685 A3 EP 1313721 A2 HU 0302959 A2 JP 2004505960 T PL 360886 A1 WO 0212214 A2 AU 8111901 A AU 8112101 A BR 0113161 A CA 2419027 A1 CA 2419036 A1 CN 1468221 T CZ 20030686 A3 EP 1311499 A2 EP 1311482 A2 HU 0302893 A2 JP 2004511438 T PL 360373 A1 WO 0212224 A2 WO 0212190 A2 US 2002040024 A1 US 2002037896 A1		18-02-2002 06-04-2004 14-02-2002 14-01-2004 13-08-2003 28-05-2003 29-12-2003 26-02-2004 20-09-2004 14-02-2002 18-02-2002 18-02-2002 06-04-2004 14-02-2002 14-02-2002 14-01-2004 13-08-2003 21-05-2003 21-05-2003 29-12-2003 15-04-2004 06-09-2004 14-02-2002 14-02-2002 04-04-2002 28-03-2002
US 2003096808	A1 22-05-2003	NONE		
EP 1428820	A 16-06-2004	EP 1100503 A2 EP 0978512 A1 EP 0982300 A2 EP 1428820 A1 DK 1100503 T3 AT 276751 T AU 5511999 A CA 2321881 A1 DE 69920472 D1 WO 0006254 A2 JP 2002521463 T		23-05-2001 09-02-2000 01-03-2000 16-06-2004 18-10-2004 15-10-2004 21-02-2000 10-02-2000 28-10-2004 10-02-2000 16-07-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2004/001628

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1428820	A	US 2004220225 A1	04-11-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001628

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/551 A61K31/513 A61K31/554 A61K31/55 A61K31/137
 A61K31/4412 A61K31/496 A61P25/24 A61P25/18 A61K31/40
 A61K31/4025

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
 EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, FSTA

C DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
X	EP 0 982 300 A (BIOPROJET SOC CIV) 1 mars 2000 (2000-03-01) cité dans la demande page 2, alinéa 1 - page 8, alinéa 71 page 42, alinéa 240-268; exemples 77,78; tableau 1 ----- US 6 248 765 B1 (SCHUNACK WALTER G ET AL) 19 juin 2001 (2001-06-19) colonne 1, ligne 6-9 colonne 2, ligne 5 - colonne 3, ligne 14 colonne 97, ligne 18-59 ----- -/-	1,2,4-8, 10
X		1,2,4-6, 8,10

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant éter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29 novembre 2004

09/12/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P B 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Houyvet, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/001628

C (suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
X	<p>VOHORA D ET AL: "Histamine and selective H3-receptor ligands: a possible role in the mechanism and management of epilepsy." PHARMACOLOGY, BIOCHEMISTRY, AND BEHAVIOR. UNITED STATES APR 2001, vol. 68, no. 4, avril 2001 (2001-04), pages 735-741, XP002269925 ISSN: 0091-3057 abrégé page 735, colonne 2, alinéa 2 - page 736, colonne 1, alinéa 1 page 738, colonne 1, alinéa 2; tableau 1 page 739, colonne 2, alinéa 2 - page 740, colonne 2, alinéa 3</p> <p>-----</p>	1-4, 8-11,16, 17,20, 21,23,25
Y		1-26
X	<p>US 2002/065278 A1 (CARRUTHERS NICHOLAS I ET AL) 30 mai 2002 (2002-05-30) page 2, alinéa 9 - page 3, alinéa 35</p> <p>-----</p>	1-6,8,26
X	<p>STARK H ET AL: "Developments of Histamine H3-receptor Antagonists" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 21, no. 5, 1996, pages 507-520, XP002084872 ISSN: 0377-8282 page 516; figure 7</p> <p>-----</p>	1,2,8, 15,20
Y	<p>MONTI J M ET AL: "Effects of selective activation or blockade of the histamine H3 receptor on sleep and wakefulness." EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY. NETHERLANDS 3 DEC 1991, vol. 205, no. 3, 3 décembre 1991 (1991-12-03), pages 283-287, XP002269926 ISSN: 0014-2999 abrégé page 286, colonne 1, alinéa 3 - colonne 2, alinéa 5</p> <p>-----</p>	1-26
Y	<p>MIYAZAKI S ET AL: "Effects of thioperamide, a histamine H3-receptor antagonist, on a scopolamine-induced learning deficit using an elevated plus-maze test in mice." LIFE SCIENCES. ENGLAND 1995, vol. 57, no. 23, 1995, pages 2137-2144, XP002269927 ISSN: 0024-3205 abrégé page 2137 - page 2138, alinéa 2 page 2141, alinéa 3 - page 2142, alinéa 3</p> <p>-----</p>	1-26
		-/-

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°
PCT/FR2004/001628

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
Y	US 2003/096808 A1 (MILLER JON M) 22 mai 2003 (2003-05-22) abrégé page 1; figure 1 -----	1-26
Y	GANELLIN C R ET AL: "Synthesis of potent non-imidazole histamine H3-receptor antagonists" ARCHIV DER PHARMAZIE 1998 GERMANY, vol. 331, no. 12, 1998, pages 395-404, XP002307663 ISSN: 0365-6233 abrégé; tableau 1 -----	1-26
Y	LIEDTKE SUSANNA ET AL: "Replacement of imidazole by a piperidine moiety differentially affects the potency of histamine H3-receptor antagonists." NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY. GERMANY JAN 2003, vol. 367, no. 1, janvier 2003 (2003-01), pages 43-50, XP002269928 ISSN: 0028-1298 abrégé page 49, colonne 2, alinéa 2; tableau 1 -----	1-26
Y	MEIER GALINA ET AL: "Influence of imidazole replacement in different structural classes of histamine H3-receptor antagonists" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 13, no. 3, juin 2001 (2001-06), pages 249-259, XP002269929 ISSN: 0928-0987 abrégé page 257, colonne 2, alinéa 2 - page 258, colonne 1, alinéa 1; tableaux 1,2 -----	1-26
Y	SHADBOLT R S ET AL: "Some Aryloxyalkylamines, N-Arylethylenediamines and Related Compounds as Anorectic Agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 14, no. 9, 1971, pages 836-842, XP002084867 ISSN: 0022-2623 page 837, colonne 1, alinéa 5 - colonne 2, alinéa 3; tableau 1 -----	1-26
P,X	EP 1 428 820 A (BIOPROJET SOC CIV) 16 juin 2004 (2004-06-16) page 2, alinéa 1 - page 45, alinéa 241 page 46, alinéa 242-250; tableau 1 -----	1,2,4-8, 10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Requête Internationale No
PCT/FR2004/001628

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0982300	A 01-03-2000	EP 0978512 A1 EP 0982300 A2 AT 276751 T AU 5511999 A CA 2321881 A1 DE 69920472 D1 WO 0006254 A2 EP 1428820 A1 EP 1100503 A2 JP 2002521463 T US 2004220225 A1	09-02-2000 01-03-2000 15-10-2004 21-02-2000 10-02-2000 28-10-2004 10-02-2000 16-06-2004 23-05-2001 16-07-2002 04-11-2004
US 6248765	B1 19-06-2001	FR 2732017 A1 CA 2190865 A1 EP 0760811 A1 WO 9629315 A2 JP 10501001 T	27-09-1996 26-09-1996 12-03-1997 26-09-1996 27-01-1998
US 2002065278	A1 30-05-2002	AU 8473301 A BR 0113162 A CA 2418369 A1 CN 1468227 T CZ 20030685 A3 EP 1313721 A2 HU 0302959 A2 JP 2004505960 T PL 360886 A1 WO 0212214 A2 AU 8111901 A AU 8112101 A BR 0113161 A CA 2419027 A1 CA 2419036 A1 CN 1468221 T CZ 20030686 A3 EP 1311499 A2 EP 1311482 A2 HU 0302893 A2 JP 2004511438 T PL 360373 A1 WO 0212224 A2 WO 0212190 A2 US 2002040024 A1 US 2002037896 A1	18-02-2002 06-04-2004 14-02-2002 14-01-2004 13-08-2003 28-05-2003 29-12-2003 26-02-2004 20-09-2004 14-02-2002 18-02-2002 18-02-2002 06-04-2004 14-02-2002 14-02-2002 14-01-2004 13-08-2003 21-05-2003 21-05-2003 29-12-2003 15-04-2004 06-09-2004 14-02-2002 14-02-2002 04-04-2002 28-03-2002
US 2003096808	A1 22-05-2003	AUCUN	
EP 1428820	A 16-06-2004	EP 1100503 A2 EP 0978512 A1 EP 0982300 A2 EP 1428820 A1 DK 1100503 T3 AT 276751 T AU 5511999 A CA 2321881 A1 DE 69920472 D1 WO 0006254 A2 JP 2002521463 T	23-05-2001 09-02-2000 01-03-2000 16-06-2004 18-10-2004 15-10-2004 21-02-2000 10-02-2000 28-10-2004 10-02-2000 16-07-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale N°
PCT/FR2004/001628

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1428820	A	US 2004220225 A1	04-11-2004